

Zasady stosowania leków psychotropowych w neurologii

Dr hab. n. med. Jan Jaracz

Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego, Poznań



Wstęp

Zaburzenia psychiczne w chorobach neurologicznych

Obecnie coraz częściej przyjmuje się, że zaburzenia psychiczne stanowią integralną część obrazu klinicznego chorób neurologicznych. Szeroko udokumentowane jest częste występowanie depresji po udarze mózgu, w przebiegu choroby Parkinsona, w stwardnieniu rozsianym oraz padaczce i chorobie Alzheimera. Inne, często współwystępujące z chorobami neurologicznymi zaburzenia to: halucynozą, zaburzenia urojeniowe oraz zaburzenia lękowe. W klasyfikacji ICD-10 opisano je w części pt.: Inne zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu. (F06)

Konsekwencje wystąpienia zaburzeń psychicznych w chorobach neurologicznych

Następstwem wystąpienia zaburzeń psychicznych jest często pogorszenie:

1. współpracy chorego w zakresie stosowania się do zaleceń (leki, rehabilitacja, tryb życia),
2. stanu funkcjonalnego,
3. rokowania, a także zwiększona umieralność.

Depresja w chorobach neurologicznych

Depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym w przebiegu chorób neurologicznych. W Tab. 1. przedstawiono rozpowszechnienie depresji w wybranych chorobach neurologicznych.

Tab. 1.

Choroba	Chorzy z depresją (%)
Udar mózgu	19–23
Choroba Parkinsona	25–40
Stwardnienie rozsiane	30–50
Padaczka	10–30
Choroba Alzheimera	30–50

Rozpoznanie depresji

Podstawą rozpoznania depresji jest stwierdzenie następujących objawów:

- obniżenie nastroju,
- utrata zainteresowań,
- zmniejszenie energii i aktywności.

W okresie depresji często występują także: zaburzenia koncentracji uwagi, poczucie winy, niska samoocena, zaburzenia snu, zmniejszony apetyt oraz myśli i czyny samobójcze. W zależności od nasilenia objawów oraz ich liczby, depresja może mieć nasilenie łagodne, umiarkowane lub ciężkie.

Leczenie depresji w chorobach neurologicznych

Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest ponad 20 leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania. W Tab. 2. przedstawiono grupy leków przeciwdepresyjnych i ich nazwy.

Tab. 2.

Grupa leków/mechanizm działania	Nazwa
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) (Nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny)	amitryptylina dezypramina doksepina imipramina klomipramina
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)	citalopram escitalopram fluoksetyna fluoksamina paroksetyna sertralina
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	wenlafaksyna milnacipran duloksetyna
Hamowanie receptorów presynaptycznych α_2	mianseryna
Hamowanie receptorów α_2 wzmacnianie przekaźnictwa serotonergicznego poprzez wpływ na rec. $5HT_{1A}$	mirtazapina
Selektywne i odwracalne hamowanie monoaminooksydazy A	moklobemid
Hamowanie wychwyty zwrotnego dopaminy i noradrenaliny	bupropion
Selektywne hamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny	reboksetyna
Zwiększenie wychwyty zwrotnego serotoniny	tianeptyna
Agonistyczny wpływ na receptory melatoniniwe M_1 i M_2 oraz hamowanie receptorów $5HT_{2C}$	agomelatyna
Hamowanie wychwyty serotoniny i blokowanie receptorów $5HT_{2A}$	trazodon

Zasady doboru leku przeciwdepresyjnego

Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego u chorego z depresją w przebiegu choroby neurologicznej uwzględnić należy następujące czynniki:

- obraz kliniczny depresji,
- współistniejące choroby somatyczne,
- działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych,
- interakcje z innymi stosowanymi lekami.

Leki przeciwdepresyjne wywierają zróżnicowany wpływ na układy neuroprzekaznikowe, przez co profil ich działania klinicznego różni się. Nasilenie poszczególnych objawów depresji może być zróżnicowane. U niektórych chorych w obrazie klinicznym dominuje lęk, bezsenność, a u innych zahamowanie psychoruchowe. W tabeli 3. przedstawiono leki przeciwdepresyjne w zależności od profilu działania klinicznego.

Tab. 3.

Obraz kliniczny depresji	Zalecane leki
depresja „typowa” o zrównoważonym nasileniu objawów	citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksamina, klomipramina, paroksetyna, milnacipran, moklobemid, sertralina, wenlafaksyna
depresja z nasilonym lękiem, zaburzeniami snu	mianseryna, mirtazapina, trazodon, paroksetyna, agomelatyna
depresja z dominującym zahamowaniem ruchowym	dezipramina, fluoksetyna, reboksetyna

Działania niepożądane

Zróżnicowany mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych wiąże się ze specyficznym dla każdego leku profilem działań niepożądanych. Niekiedy objawy uboczne mogą być wykorzystane przy doborze leku. Na przykład leki hamujące receptor histaminowy mają działanie sedatywne, ale u niektórych chorych można to wykorzystać w celu zmniejszenia niepokoju oraz dla poprawy snu i łaknienia. Poniżej przedstawiono najczęściej występujące objawy niepożądane, z uwzględnieniem ich nasilenia (za Pużyński 2003, zmodyfikowane).

Tab. 4.

	Efekt antycholinergiczny (hamowanie receptorów muskarynowych)	Sedacja (hamowanie receptorów histaminowych)	Hipotonia ortostatyczna (hamowanie receptora adrenergicznego α_2)	Zaburzenia rytmu serca (działanie hinidynopodobne)	Obniżenie progu drgawkowego	Przyrost masy ciała (hamowanie receptorów histaminowych)
TLPD						
amitryptylina	++++	+++	+++	+++	+	+++
dezipramina	+	-	+	++	+	+
doksepina	+++	+++	+++	++	+	++
imipramina	+++	++	++	++	+	++
klomipramina	+++	+	++	++	+	+++
SSRI						
citalopram	-	-	-	-	-/+	-/+
fluoksetyna	-	-	-	-	-/+	-/+
fluoksamina	-	-	-	-	-/+	-/+
paroksetyna	+	+	-	-	-/+	-/+
sertralina	+	+	-	-	-/+	-/+

Inhibitory wychwyty serotoniny i noradrenaliny						
milnacipran	-	-	-	-	-	-
wenlafaksyna	-	-	+	+	+	+
Inne leki						
moklobemid	+	-	-	-	-	-
mianseryna	+	++	+	-	+	++
mirtazapina	+	++	+	-	-/+	++
reboksetyna	-	-	+	+	-/+	-
tianeptyna	-	+/-	-	-	-	-/+
agomelatyna	-	-	-	-	-	-
trazodon	-	+++	++	+	+	+

Efekt: ++++ b. silny, +++ silny, ++ umiarkowany, + słaby, - brak.

Z powyższego zestawienia wynika, że leki nowej generacji (SSRI i SNRI) są lepiej tolerowane oraz bezpieczniejsze w porównaniu z lekami trójpierścieniowymi. Dlatego są one zalecane u chorych na depresję w przebiegu chorób somatycznych. Przydatność agomelatyny w leczeniu depresji w przebiegu chorób neurologicznych wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Tab. 5. Wpływ działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych na objawy chorób neurologicznych

Działanie receptorowe	Objaw niepożądany	Istotne w przypadku
Blokowanie receptorów muskarynowych – działanie cholinolityczne	Pogorszenie pamięci Zaburzenia świadomości Zaburzenia ostrości wzroku	Otępienie o różnej etiologii Udar mózgu
Hamowanie receptorów histaminowych H ₁ i H ₂	Senność, pogorszenie funkcji poznawczych Przyrost masy ciała	Otępienie o różnej etiologii Choroba Parkinsona Udar mózgu (wpływ na układ krążenia)
Blokowanie receptora α ₂ -adrenergicznego	↓RR Upadki Zaburzenia perfuzji mózgowej	Otępienia o różnej etiologii Udar mózgu Choroba Parkinsona
Hamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny	Tachykardia	Udar mózgu Towarzyszące choroby układu sercowo-naczyniowego
Działanie kardiotoksyczne (efekt chinidynopodobny)	Blok przedsionkowo-komorowy Obniżenie progu drgawkowego	Towarzyszące choroby układu sercowo-naczyniowego Padaczka

Interakcje

Leki przeciwdepresyjne wykazują powinowactwo do enzymów cytochromu P-450 powodując interakcje typu farmakokinetycznego. Efekt ten uzależniony jest od siły hamowania poszczególnych izoenzymów od ich wyjściowej aktywności. Do leków, które nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na system cytochromu P-450 należą: agomelatyna, citalopram, escitalopram, reboksetyna, sertralina, wenlafaksyna, milnacipran, tianeptyna. Fluoksetyna oraz jej metabolit – norfluoksetyna hamują aktywność izoenzymu CYP2D6. Fluwoksamina wpływa hamująco na izoenzymy CYP2A2 oraz CYP2C19, a paroksetyna CYP2D6. Inne ważniejsze interakcje leków przeciwdepresyjnych przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Interakcje leków przeciwdepresyjnych z lekami stosowanymi w neurologii

Łączne stosowanie		Efekt
fluwoksamina fluoksetyna paroksetyna	+ warfaryna	↑ stężenia warfaryny
fluwoksamina fluoksetyna	+ fenytoina	↑ stężenia fenytoiny
fluwoksamina	+ teofilina	↑ stężenia teofiliny
moklobemid	+ selegilina	efekt tyraminowy, konieczność stosowania diety
TLPD	+ karbamazepina	↓ stężenia TLPD

Ogólne zasady leczenia depresji w chorobach neurologicznych

Leczenie depresji w przebiegu chorób neurologicznych należy rozpoczynać od niskich dawek leków, które następnie można stopniowo zwiększać oceniając efekt terapeutyczny i tolerancję. Poprawa następuje zwykle po 2–4 tygodniach stosowania leku, jednak w tej grupie chorych okres ten może być dłuższy. Po uzyskaniu poprawy zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej 6 miesięcy. W wielu przypadkach zachodzi konieczność przewlekłego stosowania leku przeciwdepresyjnego.

Leczenie zaburzeń psychiatrycznych (halucynozą, zaburzenia urojeniowe) w przebiegu chorób neurologicznych

Objawy psychiatryczne w przebiegu chorób neurologicznych stanowią heterogenną grupę zaburzeń spowodowaną zmianami strukturalnymi OUN i/lub wpływem niektórych leków stosowanych w neurologii. W klasyfikacji ICD-10 wyróżnia się halucynozę organiczną (F 06.0) oraz organiczne zaburzenia urojeniowe (F 06.2). Zdaniem wielu autorów urojenia oraz omamy są częścią obrazu klinicznego niektórych chorób neurologicznych.

Tab. 7. Występowanie urojeń i omamów w przebiegu niektórych chorób neurologicznych

	Urojenia	Omamy
Choroba Alzheimerera	16–65%	3–49%
Otępienie z ciałami Lewy'ego		60–90%
Choroba Parkinsona	9–44%	
Padaczka	2–7%	

Leki przeciwpsychotyczne

W leczeniu zaburzeń psychotycznych, niezależnie od ich przyczyny stosuje się neuroleptyki oraz leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji.

✓ Neuroleptyki

Efekt terapeutyczny tej grupy leków związany jest z hamowaniem receptorów D_2 w układzie mezolimbicznym. Natomiast działania niepożądane spowodowane są antagonistycznym wpływem na pozostałe szlaki dopaminowe: 1. mezoakortyczny (pogorszenie funkcji poznawczych), 2. nigrostriatalny (objawy pozapiramidowe, ostre dystonie, akatyzja) oraz 3. tuberoinfundibularny (hiperprolaktynemia).

✓ Leki przeciwpsychotyczne II generacji

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji różnią się od neuroleptyków tym, że w sposób selektywny hamują receptory D_2 w układzie mezolimbicznym, dzięki czemu nie powodują typowych dla neuroleptyków działań niepożądanych. Ponadto, działają antagonistycznie na receptory $5HT_{2A}$. Obecnie dostępne są następujące leki z tej grupy: amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, kwetiapina, olanzapina, risperidon, sertindol i ziprasidon. Są one zarejestrowane w leczeniu schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Najczęstsze działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji przedstawione zostały w Tab. 8.

Tab. 8. Najczęstsze objawy niepożądane leków przeciwpsychotycznych II generacji

Lek	Działania niepożądane
kłozapina	Przyrost masy ciała Upośledzenie tolerancji glukozy/cukrzyca Zaburzenia gospodarki lipidowej Ślinotok Sedacja Agranulocytoza
olanzapina	Przyrost masy ciała Upośledzenie tolerancji glukozy/cukrzyca Zaburzenie gospodarki lipidowej Sedacja
kwetiapina	Senność Hipotonia ortostatyczna Przyrost masy ciała (mniejszy niż w przypadku kłozapiny i olanzapiny)
risperidon	Hiperprolaktynemia Przyrost masy ciała (mniejszy niż w przypadku kłozapiny i olanzapiny)
amisulpryd	Hiperprolaktynemia

Leczenie zaburzeń psychiatrycznych w wybranych chorobach neurologicznych

✓ Choroba Alzheimera

Zastosowanie klasycznych neuroleptyków u osób z chorobą Alzheimera spowodować może liczne, niebezpieczne objawy niepożądane, spowodowane działaniem adrenolitycznym (hipotonia ortostatyczna, upadki), cholinolitycznym (zaburzenia świadomości, pogorszenie pamięci) lub blokowaniem receptora D₂ (objawy pozapiramidowe). Wyniki niektórych badań wskazują na skuteczność i większe bezpieczeństwo atypowych leków przeciwpsychotycznych: risperidonu (0,5–2 mg/d), olanzapiny (1–15 mg/d) oraz kwetiapiny (25–400 mg/d). Ostatnio pojawiły się doniesienia o możliwości zwiększonego ryzyka zgonu u starszych chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Późniejsze badania obejmujące duże grupy chorych nie potwierdziły, aby było ono większe w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami.

✓ Ośpienie z ciałami Lewy'ego

Poza ośpieniem i objawami parkinsonowskimi typową cechą obrazu klinicznego są omamy wzrokowe. Do charakterystycznych objawów należy także nadwrażliwość na neuroleptyki, po zastosowaniu których występuje nasilenie objawów pozapiramidowych oraz zaburzeń świadomości. Doświadczenia kliniczne wskazują, że klozapina (6,5–75 mg/d), olanzapina (2,5–15 mg/d) oraz kwetiapina (25–300 mg/d) są lekami skutecznymi i bezpiecznymi w leczeniu omamów w przebiegu ośpienia z ciałami Lewy'ego. Po zastosowaniu risperidonu obserwowano nasilenie objawów pozapiramidowych.

✓ Choroba Parkinsona

Wystąpienie omamów i urojeń w przebiegu choroby Parkinsona wiąże się z: większym ryzykiem zgonu, częstym wystąpieniem ośpienia. Stosowanie neuroleptyków powoduje pogorszenie objawów ruchowych. Z tego powodu zaleca się stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych. Sugestie te opierają się jednak na wynikach nielicznych badań.

Tab. 9. Skuteczność i tolerancja leków przeciwpsychotycznych II generacji w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych w chorobie Parkinsona

Lek	Dawka (mg)	Skuteczność	Tolerancja
klozapina	12,5–50	+	Dobra
kwetiapina	50–150 12,5–400	+	Dobra Dobra U 32% chorych nasilenie obj. ruchowych
olanzapina	2,5–15	-	Sedacja W wyższych dawkach możliwe nasilenie zaburzeń ruchowych
risperidon	0,5–3	+	W wyższych dawkach możliwe nasilenie zaburzeń ruchowych

✓ Padaczka

Zaburzenia psychiatryczne w padaczce mogą występować w trakcie napadów, po napadach lub seriach napadów (najczęściej toniczno-klonicznych). W tych przypadkach wystarczy modyfikacja dawek lub zmiana leków przeciwpadaczkowych. U chorych z przewlekłymi psychozami międzypadawkowymi stosuje się neuroleptyki, które nie obniżają progu drgawkowego (haloperidol) lub atypowe leki przeciwpsychotyczne (risperidon, olanzapina, kwetiapina).

Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu

Przydatność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – imipraminy i amitryptyliny – w leczeniu bólu została udokumentowana w licznych badaniach. Z tego powodu zostały one zaliczone do leków uzupełniających drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

W badaniach z użyciem placebo, wykazano korzystne działanie imipraminy, amitryptyliny, klomipraminy, a także dezipraminany w dawce 25–350 mg u chorych z przewlekłym bólem w przebiegu polineuropatii cukrzycowej. Amitryptylina i doksepina łagodzą migrenowe oraz napięciowe bóle głowy.

Leki przeciwdepresyjne o podwójnym mechanizmie działania, hamujące wychwyty zwrotne serotoniny i noradrenaliny (SNRI – wenlafaksyna, milnacyprian, duloksetyna) zmniejszają nasilenie przewlekłego bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej, neuralgii oraz chorób układu kostno-stawowego. Struktura chemiczna cząsteczki wenlafaksyny jest podobna do tramadolu – syntetycznego nieopioidowego leku przeciwbólowego. Lek ten jest także przydatny w leczeniu napięciowego bólu głowy oraz w profilaktyce napadów migreny.

Duloksetyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o zrównoważonym, ale silniejszym w porównaniu do wenlafaksyny powinowactwie do transportera serotoniny i noradrenaliny. Wykazano także skuteczność duloksetyny w dawce 60 i 120 mg na dobę w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy typu I i II.

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na odczuwanie bólu wiąże się prawdopodobnie z ich wpływem na zstępujące neurony noradrenergiczne oraz serotonergiczne. Zwiększenie przekąźnictwa serotonergicznego i/lub noradrenergicznego wpływa supresyjnie na bodźce somatosensoryczne zmniejszając w ten sposób także napływ bodźców bólowych.